Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. Gauer

Untersuchungen zur Rolle des antidiuretischen Hormons bei der volumenbedingten Diurese

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Eckert
aus Lodz

1965

Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Otto H. G a u e r

Untersuchungen zur Rolle des antidiuretischen Hormons bei der volumenbedingten Diurese.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Peter Eckert

aus Lodz

Dekan: Professor Dr.med. Adalbert L o e s c h k e

Referent: Professor Dr.med. Otto H. G a u e r

Korreferent: Priv.Doz. Dr.med. Gerhard S e n f t

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 26.5.1965

MEINER LIEBEN MUTTER IN
DANKBARKEIT GEWIDMET

Einleitung

Die Niere nimmt eine zentrale Stellung ein im Rahmen der Mechanismen, die der Konstanterhaltung des "milieu interieur" der Körperflüßigkeiten im Sinne von Claude Bernard dienen. Insbesonders gilt dies für 2 Parameter, nämlich osmotische Konzentration und Volumen der Extracellulärflüßigkeit. Die Regulationsmechanismen, welche die Konstanz der Osmolarität gewährleisten, wurden in erster Linie durch die Arbeiten von VERNEY (45) weitgehend geklärt: Durch die Osmolarität des arteriellen Blutes wird über sensible Strukturen im Zwischenhirn die Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (ADH) aus dem Hypophysenhinterlappen in das Blut gesteuert. Der bei Zunahme der Blutosmolarität resultierende Anstieg der ADH Konzentration im Blut führt zur Ausscheidung eines stärker konzentrierten Urins (VERNEY) auf Grund vermehrter Wasserrückresorption in den Nierentubuli- und sammelrohren (44). Umgekehrt geht verminderte Osmolarität des, die diencephalen Osmorezeptoren versorgenden Blutes mit Ausscheidung eines stark verdünnten Urines einher, wie kürzlich von ARNDT und GAUER (1) nachgewiesen werden konnte.

Sehr viel mehr offene Fragen bieten die Regulationsmechanismen, die für die Volumenkonstanz der Körperflüßigkeiten verantwortlich sind. Daran, daß irgendein Zusammenhang zwischen Volumenkontrolle und Nierenfunktion besteht, wie bereits 1935 von PETERS (36) vermutet wurde, kann kaum noch ein Zweifel bestehen (12/40). In der Tat ist es möglich, durch eine ganze Reihe von experimentellen Eingriffen, die die Osmolarität der Extracellulärflüßigkeit in keiner Weise beeinflußen, mehr oder weniger ausgeprägte Veränderungen der Urinausscheidung herbeizuführen. So kommt es z.B. nach Verminderung des Gesamtblutvolumens durch Blutentnahme zu einer Oligurie (13), nach Bluttransfusion dagegen zu einer Diurese (13/34/38). Aber auch Änderungen der Blutvolumenverteilung haben Einfluß auf die Urinausscheidung: Wechsel der Körperhaltung vom Liegen zum Stehen (35/46), ebenso wie Ueberdruckatmung (9/28) gehen mit einer Verminderung der Urinsekretion einher, während Unterdruckatmung eine Diurese bewirkt (7/11/21/28/39).

Eine Analyse dieser und anderer Befunde führte Gauer und Henry (18) zu der Hypothese, daß es nicht so sehr die Größe des Gesamtblutvolumens als vielmehr der Füllungszustand der intrathorakalen Gefäßbezirke ist, der in erster Linie für die volumenregulatorische Steu-

erung der Urinausscheidung verantwortlich zu machen ist. In Tierexperimenten gelang es dann diese Hypothese experimentell zu unterbauen und überdies den linken Vorhof sowie die herznahen Lungenvenen als das in der Hauptsache verantwortliche Rezeptorareal zu identifizieren: Nur dann, wenn diese Gefäßbezirke bei partieller Stauung des kleinen Kreislaufes mit betroffen waren, ließ sich in reproduzierbarer Weise eine Diurese auslösen (18), die nach Vagusausschaltung ausblieb. In der Wand des linken Vorhofes und der Lungenvenen sind dehnungsempfindliche Rezeptoren in großer Zahl vorhanden, deren afferente Bahnen im N.Vagus verlaufen (19/31/33). Zudem ließ sich nachweisen, daß der Füllungszustand gerade dieses Gefäßareals auf Blutvolumenänderungen besonders empfindlich anspricht (19).

War somit der afferente Schenkel des unter Normalbedingungen für die Volumenregulation wahrscheinlich in erster Linie verantwortlichen Mechanismen weitgehend geklärt, so bietet der efferente Schenkel dieses Reflexes jedoch noch eine Reihe von ungeklärten Fragen. Folgende Möglichkeiten wären denkbar:

a.) Beeinflußung der ADH-Ausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen, wie das bereits von Gauer und Henry (18) vermutet wurde. Dafür spricht, daß die auf Vorhofdehnung zu beziehenden Diuresen im allgemeinen dem Typ der sogenannten Wasserdiurese entsprechen mit vermehrter Ausscheidung von freiem Wasser und geringer Änderung der Elektrolytexkretion (18/28). Tatsächlich konnten Baisset und Montastruc (4) bei Hunden nach Dehnung des linken Vorhofes eine deutliche Verminderung der ADH-Aktivität im Serum nachweisen, während Lydtin und Hamilton (26) durch ADH-Zufuhr die Vorhofdiurese fast vollständig hemmen konnten. Auch die durch Unterdruckatmung provozierte Diurese ließ sich durch ADH-Dauerinfusion unterdrücken (7/28). Diese Befunde, die für eine entscheidende Beteiligung des ADH-Mechanismus am Zustandekommen der Vorhofdiurese sprechen, stehen jedoch im Widerspruch zu Untersuchungen von Ledsom et al. (25), in denen sich die bei Vorhofdehnung eintretende Diurese durch ADH-Dauerinfusion nicht beeinflußen ließ.

b.) Beeinflußung der Nierenhämodynamik: Aus Tierversuchen ist bekannt, daß Dehnung der herznahen Gefäßgebiete ebenso wie bei den arteriellen Barorezeptoren zu Dilatation peripherer Gefäßbezirke führt (3/20/24). Umgekehrt gehen Verminderungen des intrathorakalen Blutvolumens durch

orthostatische Belastungen, stärkere Blutentnahmen etc. mit einer Tendenz zu peripherer Vasokonstriktion einher (13). Bei diesen Eingriffen wurden in der Regel auch Veränderungen der Nierenhämodynamik gefunden (32) und mit der Verminderung der renalen Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten in Zusammenhang gebracht. Auch bei lokalisierter Vorhofdehnung im Tierversuch konnten Arndt und Mitarb. (2) nachweisen, daß eintretende Diuresen in der Regel von Zunahmen der PAH- und Inulinclearance begleitet waren. Als weitere Möglichkeit wäre zudem zu diskutieren, inwieweit es bei Dehnung des linken Vorhofes zu reflektorischen Änderungen der Nierenmarkdurchblutung kommt, deren Zunahme ebenfalls mit einer Diurese einhergeht (2); allerdings ist über die reflektorische Kontrolle der Nierenmarkdurchblutung bisher nicht viel bekannt.

c.) Beeinflußung der Nebennierenrindenhormon-Ausschüttung: Von mehreren Seiten (16/29/40) liegen Befunde vor, daß es bei experimenteller Reizung der intrathorakalen und arteriellen Barorezeptoren zu Veränderungen der Nebennierenrindenhormone im Blut kommt. Derartige Faktoren dürften wegen der langen Wirkungslatenz dieser Hormone wohl in erster Linie nur für langdauernde Blutvolumenverschiebungen in Betracht zu ziehen sein, wie z.B. für größere Blutentnahmen und protrahierte orthostatische Belastung, wo eine gesteigerte Aldosteronausscheidung beim Menschen tatsächlich nachgewiesen wurde (8/10).

d.) Auftreten von noch nicht näher definierten humoralen Faktoren mit diuretischer Wirkung: Milies (27) beschrieb 1960 das Auftreten eines, in seiner Natur noch nicht näher definierten diuretischen Faktors bei Durchströmung von isolierten Lebern. Haberich und Mitarb. (17) wiesen in jüngster Zeit auf einen osmoreceptiven Mechanismus in der Leber hin, dessen Wirkungsweise entweder humoral oder nerval sein soll. Für einen Anteil eines derartigen Mechanismus an der Volumenregulation liegt bisher jedoch noch kein Hinweis vor.

Eine Methode, Blutvolumenverschiebungen aus den peripheren Blutgefäßen in die intrathorakalen Organe herbeizuführen, die noch stärker sind als durch horizontale Lagerung allein, besteht im Eintauchen des Menschen in ein Bad: Die Blutfüllung verhält sich nämlich gleichsinnig zum transmuralen Druck der Gefäße, und dieser wird durch den hydrostatischen Druck des Bademediums im ganzen Körper vermindert mit Aus-

nahme der intrathorakalen Gefäßabschnitte, die unter der Einwirkung des Atmosphärendruckes stehen. Die danach zu erwartende Füllungszunahme der herznahen und pulmonalen Gefäße, sowie der verschiedenen Herzabschnitte im Bad, wurde von mehreren Autoren nachgewiesen (43). Der Badeversuch müßte daher sehr geeignete experimentelle Bedingungen schaffen zur näheren Untersuchung der Nierenfunktion in ihrer Abhängigkeit vom intrathorakalen Blutvolumen beim Menschen.

Seit Bazett (5) ist bekannt, daß im Bad eine Diurese auftritt (6/15/22), die unter Umständen mehrere Stunden andauern kann. Sie wird charakterisiert durch eine erhebliche Zunahme der Ausscheidung von freiem Wasser (22); gleichzeitig kommt es jedoch im allgemeinen auch zu einem Anstieg der Ausscheidung von Harnstoff und Chlorid (5) sowie zu einer Natriurese (22). Bei längerer Badedauer kann diese Diurese zu einer erheblichen Beeinflußung des Flüßigkeitshaushaltes des Körpers führen, die sich sowohl in einer deutlichen Bluteindickung (6/15/22) als auch in einer Abnahme des Blutvolumens (22) ausdrückt.

Die hier zu beschreibenden Versuche galten der Frage nach dem efferenten Mechanismus der Badediurese, wobei in erster Linie der Roll die die Hemmung der ADH-Ausschüttung bei ihrem Zustandekommen spiele könnte.

Im Vordergrund unserer Untersuchungen standen grundsätzlich zwei Fragen:

a.) Läßt sich die Badediurese durch vergleichbare ADH-Mengen auf der Ausgangswert reduzieren wie eine durch orale Wasserzufuhr herbeigeführte Wasserdiurese?

b.) Tritt die Badediurese auch noch während einer intravenösen Dauerinfusion von ADH ein?

Methodik: Als Versuchspersonen dienten vier gesunde männliche Studenten im Alter von 22 bis zu 27 Jahren. Insgesamt wurden 20 Versuch durchgeführt, wobei jede Versuchsperson einmal in einer der vier fol genden Versuchsanordnungen untersucht wurde.

1. Kontrollversuche:

Da es uns darauf ankam, die einzelnen Versuchsanordnungen unter mög lichst gleichen Bedingungen durchzuführen, gilt die hier folgende

Versuchsbeschreibung, von einigen Modifikationen abgesehen, als Schema eines Badeversuches.

Zur Hydrierung der Versuchspersonen wurde über die gesamte Versuchsdauer stündlich 70 ml Tee gegeben. Während einer Vorperiode von zwei Stunden lagen die Versuchspersonen ruhig im Bett. Urin wurde stündlich im Liegen gelassen. Danach wurden die Probanden für durchschnittlich vier Stunden in ein auf Indifferenztemperatur gehaltenes Bad gesenkt und mußten bei gleicher Trinkmenge alle 30 Minuten Urin lassen. Zur Miktion wurden die Versuchspersonen mittels eines Flaschenzuges aus dem Wasser gehoben, um so ebenfalls in strenger Horizontallage ihre Blase zu entleeren.

2. Trinkversuch mit ADH-Einzelinjektion:

Zum Beginn der Vorperiode wurden die Versuchspersonen durch initiale Gabe von 210 ml Tee hydriert. Während des Versuches lagen die Versuchspersonen ruhig im Bett, tranken hier halbstündlich 70 ml Tee und ließen in 30 Minuten Abständen Urin. Auf der Höhe der Diurese wurde dann ADH ("Pitressin" der FA. Parke, Davis & Company) intravenös injiziert; die verabreichten Dosen lagen zwischen 6,0 und 0,25 mE / Kg Körpergewicht. Die Injektionsvolumina überschritten bei Einzelinjektionen niemals die Größenordnung von 10 ml.

3. Badeversuch mit ADH-Einzelinjektion:

Hier waren die Versuchsbedingungen die gleichen wie sie unter 1. beschrieben wurden. Bei ansteigender Diurese gaben wir jeder Versuchsperson im Sinne eines einfachen Placeboversuches 2-3 ml NACl-Lsg. intravenös und auf der Höhe der Diurese die in dem Trinkversuchen ermittelte Dosis ADH, die zwischen 1,0 und 0,25 mE / Kg Körpergewicht lag.

4. Badeversuch mit ADH-Dauerinfusion:

Auch hier waren die Versuchsbedingungen die gleichen wie wir sie unter 1. beschrieben hatten; nur, daß sich der dreistündigen Badeperiode eine zweistündige Liegeperiode anschloß. Zu Beginn der Liege-Vorperiode applizierten wir 0,25 mE / Kg ADH. Anschließend wurde für die gesamte Versuchsdauer eine konstante ADH- Infusion : 0,25 mE / Kg in 30 min intravenös infundiert. Das ADH war in 0,9 %iger NACl-Lösung gelöst; die Injektionsvolumina betrugen 4,5 ml in einer Stunde.

Folgende Größen wurden gemessen:

A. Die Urinausscheidung in ml/min. ($\dot{V}_U$)

B. Natrium-und Kaliumkonzentration (Na^+_U, resp. K^+_U) im Urin mit einem Flammenphotometer "Eppendorf" in mVal/L. Aus dem Produkt von Elektrolytkonzentration und Urinausscheidung ($Na^+_U \times \dot{V}_U$, resp. $K^+_U \times \dot{V}_U$) wurde die Elektrolytausscheidung pro Minute berechnet.

C. Die Gesamtosmolarität des Urins (osm_U) in osmol/L aus der kryoskopisch bestimmten Gefrierpunktserniedrigung ($\Delta t^\circ C$) nach der Formel :

$$osm_U = \frac{\Delta t^\circ C}{1,85^\circ C} .$$

Aus ihr wurde ferner durch Multiplikation mit $\dot{V}_U$ die Gesamtausscheidung osmotisch wirksamer Substanzen in mosmol / min. berechnet.

D. Das Verhältnis von Urin - zu Plasmaosmolarität U/P_{osm}. Dabei wurde die Plasmaosmolarität P_{osm} einheitlich mit 0,300 osmol / L angenommen.

E. Die osmotische Clearance C_{osm} nach der Formel :

$$C_{osm} = \frac{osm_U}{osm_P} \times \dot{V}_U$$

F. Die Freiwasserclearance

$$C_{H_2O} = \dot{V}_U - C_{osm}$$

G. Der arterielle Blutdruck nach der Methode von Korotkoff.

H. Untersuchung der in den verschiedenen Versuchsphasen gewonnenen Sera der Versuchspersonen im biologischen Test an Ratten nach der Methode von Jeffers, modifiziert von P. Tata und O.H. Gauer (42).

a) Untersuchung auf die natürliche diuretische, bzw. antidiuretische Aktivität

b) Testung der Sera auf ihre antidiuretische Aktivität unmittelbar nach einer ADH-Einzelinjektion und während einer ADH-Dauerinfusion.

Ergebnisse:

1. Kontrollversuche

Diese Versuchsanordnung diente zum Nachweis der in der Einleitung beschriebenen Badediurese, die sich stets während eines längeren Aufenthaltes in einem Wasserbad einstellt. Wir wollten an dieser Stelle den Beweis erbringen, daß unsere Versuchspersonen auf den Badereiz ansprechbar sind und daß die Harnflußänderungen keine spontanen Schwankungen darstellen. In der rechten unteren Darstellung der 2. Abbildung ist ein typischer Einzelversuch abgebildet. Aus dieser Abbildung und aus der Tabelle 1, die die Mittelwerte aus den vier Versuchen enthält, geht hervor, daß bei einer mäßigen Hydrierung, die Trinkmenge betrug eine Tasse Tee stündlich, der Urinfluß während der Vorperiode kontinuierlich ansteigt, um nach Einsenken in das Wasserbad um den dreifachen Betrag gegenüber der Diurese in der Vorperiode zuzunehmen. Der Harnfluß blieb bei allen Versuchspersonen während der vierstündigen Badeperiode annähernd konstant. Die Messung und Errechnung der einzelnen Größen ergab folgendes Bild:

a.) Die osmotische Konzentration (Osm_U) nahm mit zunehmendem Harnfluß ab.

b.) Die osmotische Clearance (C_{osm}) dagegen nahm während der Vorperiode um den zweifachen Betrag zu und stieg dann während des Bades nur um einen geringen Betrag an.

c.) Die Frei-Wasserclearance (C_{H_2O}) war im Beginn des Versuches und während der Vorperiode stark negativ, um dann, mit steigendem Harnfluß abzunehmen und am Ende der Badeperiode sogar positive Werte zu erreichen.

d.) Die Berechnung des Urin - Plasmaverhältnis der osmotisch wirksamen Substanzen (U/P_{osm}) ergab eine ständige Abnahme der anfänglich hohen Werte, die sich proportional zum Anstieg des Harnfluß verhielt, und erreichte auf der Höhe desselben Werte unter und um 1.

e.) Die Elektrolytausscheidung ($Na^+ \times \dot{V}_U$ und $K^+ \times \dot{V}_U$) verhielt sich gleichsinnig und nahm während der gesamten Versuchsdauer zu.

Während der Liegeperiode war die Zunahme der Ausscheidung gegenüber der Ausgangsperiode stärker, als während der darauffolgenden Badeperiode.

f.) Der Blutdruck wies eine geringe Senkung der systolischen und diastolischen Werte im Beginn der Badeperiode auf, um sich nach etwa drei Stunden Aufenthalt im Wasserbad wieder seinen Ausgangswerten zu nähern. Die Pulsfrequenz blieb praktisch unverändert.

g.) Ueber die Ergebnisse im "Rattentest" soll hier nur kurz berichtet werden, da an anderer Stelle ausführlich darauf eingegangen wird. Der Urinfluß der Ratten blieb nach Injektion der sogenannten "Sitzsera", d.h. Sera, die unseren Versuchspersonen vor dem eigentlichen Versuchsbeginn entnommen wurden, innerhalb der biologischen Streuungen konstant. Das sogenannte "Liegeserum", am Ende der zweistündigen Vorperiode gewonnen, bewirkte an den Ratten eine Diuresezunahme um durchschnittlich 20 - 40 % und das sogenannte "Badeserum", auf der Höhe der Badediurese unserer Versuchspersonen entnommen, ließ die Rattendiurese bis zu 80 % gegenüber den Ausgangswerten ansteigen.

2. Trinkversuch mit ADH-Einzelinjektion:

Diese Versuchsanordnung wurde unter zwei verschiedenen Gesichtspunkten geplant und durchgeführt.

a.) Zunächst kam es uns darauf an, eine Diurese durch Trinkenlassen von dünnem Tee zu erzeugen, die nicht nur kontinuierlich für 2 - 3 Stunden anhielt, sondern auch die gleiche Höhe einer durch Baden hervorgerufenen Diurese bei entsprechend geringerer Hydrierung erreicht.

In der Abbildung 1 sind in der oberen Reihe vier solcher Trinkversuche dargestellt. Der erhöhte Harnfluß setzte nach beschriebener Hydrierung in der 2. bzw. 3. Stunde nach Versuchsbeginn ein und lag durchschnittlich in der Höhe von 4 - 7ml /min. Bei allen Versuchspersonen wurde mit Injektion von ADH solange gewartet, bis drei hintereinanderliegende Perioden die gleiche erwartete Größenordnung erreicht hatten. Bei der VP.B. wurden 2 verschieden hohe Dosen ADH getestet. In diesem Fall gaben wir die Injektionen nach zwei gleichmäßig hohen Urinsammelperioden. In der Tabelle 2 sind die Werte eines

typischen Einzelversuches festgehalten. Im Allgemeinen waren die gemessenen Größen in diesem Trinkversuch nicht wesentlich verschieden von den entsprechenden Werten wie bei den Kontrollversuchen (Immersion ins Bad 1.) Die ADH-Injektionen riefen nur unwesentliche Veränderungen hervor. Verhielten sich die osmotischen Konzentrationen zunächst umgekehrt proportional zu den ausgeschiedenen Harnvolumina, so stiegen sie nach ADH- Applikation nur sehr viel geringer an, als es die Diuresereverminderung erwarten ließ. Die osmotische Clearance blieb, von geringen Schwankungen nach ADH-gaben abgesehen, relativ konstant (auf diese Tatsache wird in der Diskussion näher eingegangen). Die Freiwasserclearance erreichte auch hier auf der Höhe der Diurese stark positive Werte, um nach ADH - Injektion auf negative Werte abzusinken.

b.) Eine andere Fragestellung bei diesen Trinkversuchen war die ADH-Dosis zu finden, die diese Trinkdiurese auf ein Drittel herabsetzt. Wie aus der Abb. 1 hervorgeht, gaben wir in diesen vier Versuchen unterschiedliche Dosen. VP.Z. erhielt 6 mE/Kg, VP.S. 1 mE/Kg, VP.H. 0,5 mE/Kg und VP.B. jeweils 0,5 und 0,25 mE/Kg ADH.
Es hat den Anschein, als ob die Höhe der Dosis einen Einfluß auf die Dauer der Antidiurese besaß. Bei der VP.Z. war eine kleine Verzögerung bei der Injektion des ADH aus technischen Gründen eingetreten, so daß das Injektionsende 10 min. nach der vorangegangenen Urinsammelperiode lag. Der zunächst nur auf 4 ml/min abgesunkene Harnfluß beruhte also auf der verzögerten ADH-Gabe. Trotzdem erkennt man, daß die Höhe der Ausgangsdiurese nach 100 - 200 min. wieder erreicht wurde. Bei den kleineren Dosen betrugen die Hemmungszeiten für den Harnfluß etwa 60 min. bei Applikation von 1 mE/Kg und 0,5 mE/Kg sowie 30 - 60 min. bei 0,25 mE/Kg ADH. Wir können unsere Fragestellung dahingehend beantworten, daß eine Diurese durch ADH-Dosen, die zwischen 0,5 und 1 mE/Kg lagen für eine Zeit von 60 min. auf ein Drittel ihrer Ausgangshöhe gehemmt wurde..

3. Badeversuch mit ADH - Einzelinjektion:

Die Abb. 1 demonstriert in der unteren Reihe vier Badeversuche mit verschieden hohen ADH- Einzelinjektionen. In der Tab. 3 findet man die Werte für einen solchen Einzelversuch. Die Trinkmenge in dieser Versuchsreihe betrug fast nur die Hälfte wie sie bei den Trinkver-

suchen gegeben wurde.
Während der Vorperiode, d.h. bei ruhigem Liegen im Bett, nahm der Harnfluß nur gering zu; nach Immersion in das Bad stieg die Diurese um den 2,5 - 3 fachen Betrag an. Zu einem beliebigen Zeitpunkt während eines Diureseanstieges gaben wir im Sinne eines einfachen Placeboversuches NaCl-Lösung i.v. Die Injektionsbedingungen waren die Gleichen wie bei einer ADH-Gabe. In keinem der Fälle sahen wir eine Veränderung des Harnflußes wie nach einer ADH-Injektion. Nach Erreichen der gewünschten Diuresehöhe applizierten wir das ADH und zwar bei den Versuchspersonen Z. und S. jeweils 1 mE/Kg und nach Rückkehr auf die Ausgangshöhe erneut 0,5 mE/Kg. Bei den Versuchspersonen H. und B. gaben wir zunächst 0,5 mE und dann 0,25 mE/Kg ADH.

Man erkennt, daß auch bei den Badeversuchen und den durch das Bad provozierten Diuresen eine Dosis- Wirkungsbeziehung wie bei den Trinkversuchen besteht. Nach 1 mE/Kg sahen wir eine Diuresehemmung für ca. 60 - 90 min, nach 0,5 mE/Kg für ca. 60 min. und nach Applikation von 0,25 mE/Kg für 30 min.

Das Verhalten der aus dem Urin gemessenen und errechneten Größen ist das Gleiche, wie wir es bei den Kontrollversuchen schon beschrieben hatten. Wie aus der Tab. 3 hervorgeht, veränderte sich die Elektrolytkonzentration des Urins nach ADH verschieden. Während nach 0,25 mE/Kg ADH die Konzentration im Urin anstieg, sank sie nach Applikation von 0,5 mE/Kg gering ab. Die osmotische Konzentration und die osmotische Clearance verhielten sich gegensinnig und die Frei-Wasserclearance gleichsinnig zum Diureseanstieg.

4. Badeversuch mit ADH-Dauerinfusion:

Tab. 4 enthält die Mittelwerte aus allen Versuchen, während die Abb. 2 -links unten- einen Einzelversuch darstellt. Nach einer zweistündigen Vorperiode kamen die Versuchspersonen für drei Stunden in das Wasserbad, um danach wiederum für zwei weitere Stunden unter den gleichen Bedingungen wie in der Vorperiode zu verbleiben. Vom Beginn bis zum Ende des Versuches lief eine Dauerinfusion, die halbstündlich 0,25 mE/Kg ADH infundierte. Die Wahl der Dosis erfolgte deshalb in dieser Größenordnung, weil wir der Ansicht waren, daß in dieser Zeit diese Menge eliminiert wird. Bei allen Versuchen blieben die ausgeschiedenen Harnvolumina nahezu konstant in der Größenord-

nung der Ausgangsdiurese, wobei wir als Ausgangsdiurese das Harnvolumen bezeichnen, das vor der ersten ADH-Applikation ausgeschieden wurde.

Die osmotische Konzentration des Urins war für alle Portionen hoch und lag um 1,08 osmol/L. Die osmotische Clearance, das U/P osm Verhältnis, sowie die Freiwasserclearance C_{H_2O} blieben ebenfalls konstant in der Größenordnung der Anfangswerte. Interessanterweise nahm die Natriumausscheidung nach anfänglichen konstanten Werten um 70 - 90 uVal/min auf 110 uVal/min zu, während die Kaliumausscheidung kontinuierlich absank.

Wir stellten also in dieser Versuchsanordnung fest, daß trotz gleicher Trinkmengen und gleicher Bedingungen, die stets eine Badediurese nach sich ziehen, die von uns applizierte ADH-Menge eine Diurese unterdrückt.

Bei diesen Versuchen wurden die den Versuchspersonen entnommenen Sera auf ihre antidiuretische Wirkung im biologischen Rattentest untersucht. In allen Fällen erhielten wir keine antidiuretische Wirkung (n.s.Diskussion).

Diskussion:

1. Kritik der Methode

Unsere Untersuchungen galten zunächst der Frage, ob sich eine Badediurese durch physiologische ADH-Dosen hemmen läßt. In der Literatur findet man beträchtliche Unterschiede in der Dosierung des ADH. Im Allgemeinen weichen die einzelnen Angaben um das Zehn- und Mehrfache von einander ab (25/30). Nach neueren Untersuchungsergebnissen liegen die physiologischen, endogenen ADH-Konzentrationen, d.h. die antidiuretischen Aktivitäten der Sera, im Bereich zwischen 1-4 µE/ml Serum (37). Da wir aus anderen, eigenen, noch unveröffentlichten Ergebnissen über die Wasserverteilung im EZR während der Badediurese das Plasmavolumen unserer Versuchspersonen kannten, glauben wir so durch vorherige Berechnung der ADH-Mengen den physiologischen Bereichen recht nahe gekommen zu sein. Bei Applikation von 0,25 mE/Kg ADH errechneten wir eine Serumkonzentration, die zwischen 3 - 4 µE/ml Serum lag.

Mit den bisher bekannten Methoden zur Testung von ADH kann man Konzentrationen in der Größenordnung von 1 - 2 µE/ml Serum nachweisen (14). Wir haben deshalb unseren Versuchspersonen mehrfach unmittelbar nach einer ADH-Injektion und insbesonders während einer ADH - Dauerinfusion Blut entnommen, um es im biologischen Test an Ratten nach der Methode von Jeffers, modifiziert von O.H. Gauer und P. Tata (42), auf seine antidiuretische Aktivität zu prüfen. In keinem der untersuchten Fälle zeigten die Sera eine antidiuretische Wirkung. Diese Ueberprüfung überzeugte uns davon, daß wir nicht mit unphysiologisch hohen Dosen gearbeitet hatten. Diese Annahme findet ihre Bekräftigung in der Tatsache, daß höhere ADH-Dosen sich stets anschließend im Rattentest nachweisen ließen. Allerdings besteht die Möglichkeit, daß das ADH sich nach intravenöser Verabreichung im gesamten EZR verteilt (37) und so in nicht mehr nachweisbaren Konzentrationen im Serum auftritt. Ferner wäre es denkbar, daß das ADH an seinem Wirkungsort adsorbiert wird und auf diese Weise aus dem Plasma eliminiert, sich dem biologischen Nachweis entzieht (37).

Um eine psychische Wirkung auf die endogene ADH - Sekretion unserer Versuchspersonen auszuschließen, führten wir einfache Placeboversuche

durch. Wie schon in den Ergebnissen berichtet, wurde bei den Badeversuchen sämtlichen Versuchspersonen in einer Phase, in der die Diurese im Ansteigen begriffen war, NaCl i.v. gegeben und niemals sahen wir irgendeine Veränderung im Harnfluß, die auf eine veränderte ADH - Sekretion schließen ließ.

Nach Strauss und al. (41) können sehr viele Faktoren für eine ADH-Ausschüttung verantwortlich gemacht werden; so zum Beispiel der Schmerz. Aus diesem Grund vermieden wir es, unsere Versuchspersonen allzu häufig bei Injektionen zu stechen, indem wir ihnen vor Versuchsbeginn eine reizlose Dauerkanüle legten.

Nach ADH-Gabe fiel uns das Absinken der osmotischen Clearance (C_{osm}) auf. Bei manchen Versuchen waren diese Schwankungen sogar recht erheblich (s.Tab. 2 und Tab. 3). Wir führen dies auf einen Fehler zurück, der möglicherweise durch eine unvollständige Blasenentleerung entstanden sein kann. Wie wir es in der Darstellung der Methodik schon erwähnt haben, mußten unsere Versuchspersonen den Urin grundsätzlich im Liegen lassen. Dadurch können geringe Restvolumina von etwa 10 ml entstehen. Als Beispiel für unsere Ueberlegung mag folgende kurze Rechnung dienen: Hatten wir in einer halbstündlichen Sammelperiode unmittelbar vor einer ADH-Injektion einen Harnfluß von 5 ml/min gemessen, so entspricht dies einem Blasenurinvolumen von 150 ml/30 min. Bleiben davon 10 ml in der Blase zurück, so beträgt der Fehler 6 %. Nach einer ADH-Injektion verringert sich der Urinfluß auf ein Drittel, also auf 1,6 ml/min oder 48 ml in 30 min Blaseninhalt. Bei gleichem Restvolumen von 10 ml ist der Fehler 20% groß. Man kann also aus der Abnahme der osmotischen Clearance C_{osm} keine Aussage treffen. Anders wäre es, wenn wir die Blase katheterisiert hätten. Leider mußten wir das unterlassen, weil die Gefahr einer ascendierenden Infektion im Bad sehr groß ist.

2. Allgemeine Betrachtungen und Schlüsse:

Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, nimmt die Diurese vom Liegen zum Baden durchschnittlich um den dreifachen Betrag zu. Typenmäßig handelt es sich dabei um eine charakteristische Wasserdiurese. Bei der Zusammenstellung der Ergebnisse aller Kontrollversuche, die als Beispiel der typischen Badeversuche gelten, ergab sich ein Anstieg

der Freiwasserclearance und ein entsprechender Abfall des osmotischen U/P Verhältnisses. Diese Befunde sprechen für einen reinen ADH-Mechanismus, wie ihn Henry, Gauer und Mitarb. (18) bei der Vorhofdiurese an narkotisierten Hunden fanden. In gleiche Richtung weisen auch die Befunde von Sieker und Mitarb. (39), die bei Unterdruckbeatmung eine entsprechende Wasserdiurese erhielten. Interessant sind auch im Hinblick auf die Verknüpfung zwischen dem intrathorakalen Blutvolumen und der Nierenfunktion die Befunde von Murdaugh und Mitarb. (28) sowie von Boylan und Mitarb. (7), die eine Diurese nach Unterdruckatmung mit ADH-Dauerinfusionen unterdrücken konnten. Allerdings weisen die zuletzt genannten Autoren darauf hin, daß unter bestimmten Bedingungen die osmotische Ausscheidung während Unterdruckatmung zunimmt. Sie sahen darin eine Änderung der Reagibilität des Hypophysen-Zwischenhirnsystems bei unterschiedlicher Vorhydrierung (7). Einen solchen Anstieg der osmotischen Ausscheidung sahen wir in fast allen unseren Versuchen. Wir machten dabei stets die Beobachtung, daß dieser Anstieg beim Uebergang vom Stehen zum Liegen größer war, als vom Liegen zum Baden. Ein ähnliches Verhalten konnten wir auch für die Diuresezunahme feststellen. Bei stark hydrierten Personen war das eben beschriebene Verhalten nicht so stark ausgeprägt. Dieses parallele Verhalten zwischen dem Anstieg der osmotischen Clearance und dem Anstieg der Diurese erklären Arndt und Mitarb. (2) mit einer Zunahme der Filtrationsrate. Im Gegensatz dazu fanden Murdaugh und Mitarb. (28) bei Unterdruckatmung und der dadurch provozierten Diuresezunahme keine Erhöhung der GFR (glomerulären Filtrationsrate). Ob im Wasserbad bei dem Zustandekommen der Badediurese die Zunahme der Nierendurchblutung eine Rolle spielt, läßt sich anhand unserer Befunde nicht beweisen. Aus noch unveröffentlichten Befunden unserer Arbeitsgruppe (23) über die Rolle der Nierendurchblutung im Bad geht hervor, daß die glomeruläre Filtration um etwa 20 % zunimmt, falls eine Diuresevermehrung meßbar ist, während die PAH-Clearance keine eindeutige Veränderung erfährt.

Bei den Trinkversuchen wollten wir einen Harnfluß in der Größenordnung einer Badediurese, also um 4 - 7 ml / min reproduzieren, um dann die individuelle Empfindlichkeit auf die ADH-Menge zu finden, die diese Diurese auf ein Drittel senkt. Wie schon oben er-

wähnt wurde, steigt vom Liegen zum Baden der Harnfluß im Durchschnitt um den dreifachen Betrag an. Wir sind der Meinung, daß dies allein auf der Wirkung des Bades bzw. auf einem ADH-abhängigen Mechanismus beruht. Sollte diese Annahme gerechtfertigt sein, so müßte diese Badediurese durch äquivalente ADH-Mengen zu hemmen sein, ohne daß sich die osmotische Clearance und das U/P Verhältnis der osmotisch wirksamen Substanzen ändert und nur eine Abnahme der Freiwasserclearance im Vordergrund steht. Dies war auch in der Tat der Fall, wenn man den oben dargelegten Fehler der Blasenentleerung und seine Folgen für die genaue Berechnung der osmotischen Clearance C_{osm} und des U/P osm Verhältnisses berücksichtigt.

Auf Grund der Badeversuche mit ADH-Dauerinfusion läßt sich nur aussagen, daß das ADH in der verabreichten Dosis eine Badediurese unterdrückt. Man kann dagegen einwenden, daß die zugeführte Halbstundenportion ADH während der Dauerinfusion zu hoch gewesen sei oder daß das ADH möglicherweise im Körper kumulierte. Nach Schröder und Rott (37) beträgt die Halbwertszeit des ADH 8 min. Nach diesen Befunden zu urteilen, dürften die halbstündlich applizierten Dosen von 0,25 mE/Kg durchaus physiologischen Charakter gehabt haben. Weil die Badediurese in Abhängigkeit von der verwendeten ADH-Menge zeitlich und in ihrer Höhe regelmäßig zu hemmen war, liegt es recht nahe, bei der Berücksichtigung der Befunde anderer Autoren (2/7/18/28/39) einen ADH-abhängigen Mechanismus beim Zustandekommen der Badediurese anzunehmen.

Zusammenfassung:

1.) Immersion eines Menschen für mehrere Stunden in ein auf Indifferenztemperatur gehaltenes Wasserbad, hat einen Diureseanstieg zur Folge, der 2-3 Stunden anhält. Diese Badediurese ist dreimal so hoch wie der Harnfluß in der Vorperiode, in der die Versuchspersonen zwei Stunden lang in einem Bett liegen mußten. Bei der Badediurese handelt es sich typenmäßig um eine Wasserdiurese.

2.) Die geeignete ADH-Menge, die einen Harnfluß in der Größenordnung von 4-7 ml / min für 60 min auf ein Drittel senkt, liegt zwischen 0,5 und 1,0 mE/Kg ADH. Kleinere Dosen haben den gleichen Effekt für eine kürzere Zeitdauer.

3.) In identischen Badeversuchen ließ sich die Diurese durch ADH-Dauerinfusion (0,25 mE/Kg und 30 min) unterdrücken.

4.) Unsere Untersuchungsergebnisse sprechen für einen ADH-abhängigen Mechanismus bei der Auslösung der Badediurese, denn eine ADH-Injektion rief keine wesentlichen Veränderungen der Elektrolyt- und osmotischen Ausscheidung hervor, während die Freiwasserclearance deutlich vermindert wurde.

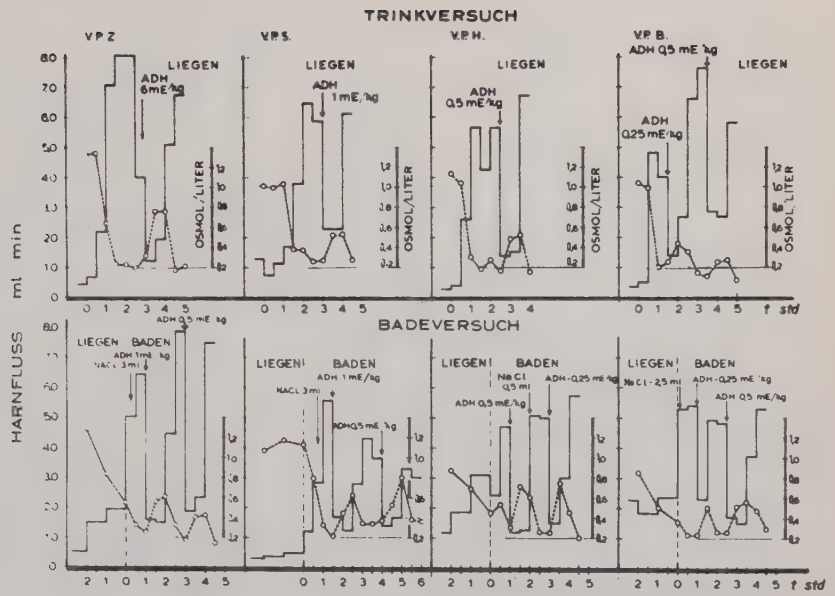

Abb. 1 Obere Reihe: Vier Trinkversuche mit unterschiedlichen ADH - Dosen. Die verabreichten Dosen führen nie zu einer kompleten Antidiurese.

Die Trinkmenge war in allen vier Versuchen die Gleiche. 210 ml Tee initial und dann halbstündlich 70 ml Tee.

Untere Reihe: Vier Badeversuche mit ADH-Einzelinjektionen.

Trinkmenge = 70 ml Tee / Std. Die Diuresemengen sind die gleichen wie bei den Trinkversuchen. Beachten Sie die NaCl-Injektionen und ihre Wirkungslosigkeit auf den Diureseverlauf.

_____ ausgezogene Linie Harnfluß ml / min

o---o osmotische Konzentration im Urin.

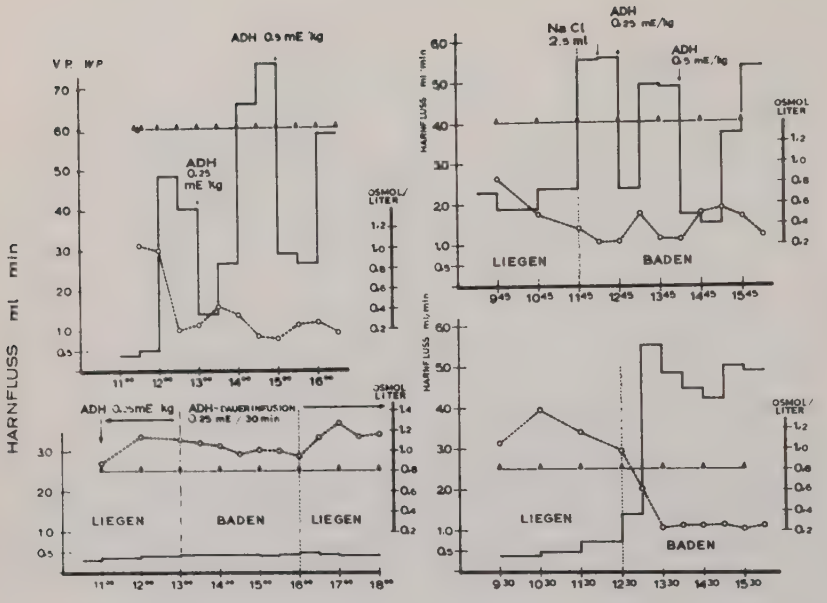

Abb. 2 Beispiel des Verhaltens einer Versuchsperson in allen vier Versuchsanordnungen (Einzelheiten siehe Text)

Obere Reihe: linkes Bild = Trinkversuch mit ADH-Einzelinj.
rechtes Bild = Badeversuch mit ADH-Einzelinj.

Untere Reihe: linkes Bild = Badeversuch mit ADH-Dauerinfus.
rechtes Bild = Kontrollversuch

Jedes Dreieck = 70 ml Tee

——— ausgezogene Linie = Harnfluß ml/min

o---o = Osmotische Konzentration des Urins

Tabelle 1 : Kontrollversuch

Mittelwerte aus den vier Versuchen.

0 - 120 min = Vorperiode
120 - 390 min = Badeperiode

ZEIT	TRINK-	AUSSCHEIDUNGSGRÖSSEN						
	MENGE	$\dot{V}U$	OSM_U	C_{osm}	C_{H_2O}	U/P_{osm}	$Na^+x\dot{V}_U$	$K^+x\dot{V}_U$
min	ml	ml/min	osmol/L	ml/min	ml/min		,u Val/min	
0	70	0.45	1.24	1.77	-1.32	4.14	90.9	25.3
60	70	0.56	1.14	2.06	-1.50	3.78	112.1	29.8
120	70	1.22	0.83	3.17	-1.96	2.75	174.9	43.3
150	-	3.15	0.53	4.22	-1.07	1.77	230.9	66.2
180	70	4.17	0.42	4.41	-0.25	1.40	196.3	75.9
210	-	3.73	0.41	4.56	-0.83	1.36	271.9	87.5
240	70	3.81	0.31	4.51	-0.70	1.23	273.7	75.5
270	-	4.20	0.37	5.00	-0.80	1.23	277.8	61.5
300	70	4.83	0.29	5.17	-0.34	0.96	288.2	70.4
330	-	4.33	0.28	3.92	+0.41	0.94	286.0	61.3
360	70	3.95	0.29	3.75	+0.20	1.00	286.0	50.6
390	-	5.33	0.19	3.37	+1.96	0.63	322.0	19.0

Tabelle 2 : Typischer Einzelversuch : Trinkversuch
VP.B.

Die Versuchsperson liegt während des ganzen Versuches im Bett. (Einzelheiten s. Text)

ZEIT	TRINK-	AUSSCHEIDUNGSGRÖSSEN					
min	MENGE ml	$\dot{V}_U$ ml/min	osm_U osmol/L	C_{osm} ml/min	C_{H_2O} ml/min	U/P_{osm}	Injekt.
0	210	0.36	1.04	1.25	-0.89	3.40	
30	70	0.50	0.99	1.65	-1.15	3.30	
60	70	4.83	0.20	3.22	+1.61	0.67	
90	70	4.00	0.25	3.33	+0.67	0.83	ADH 0.25 mE/kg
120	70	1.40	0.43	2.01	-0.61	1.43	
150	70	2.67	0.35	3.12	-0.45	1.17	
180	70	6.60	0.14	3.08	+3.52	0.47	
210	70	7.67	0.11	2.81	+4.86	0.37	ADH 0.5 mE/kg
240	70	2.87	0.25	2.39	+0.48	0.83	
270	70	2.67	0.27	2.40	+0.27	0.90	
300	70	5.80	0.17	3.29	+2.51	0.57	

Tabelle 3 : Typischer Einzelversuch : "Badeversuch"
VP.B.

0 - 120 min = Vorperiode
120 - 390 min = Badeperiode

ZEIT	TRINK-MENGE	AUSSCHEIDUNGSGRÖSSEN								
		$\dot{V}_U$	OSM_U	C_{osm}	C_{H_2O}	U/P_{osm}	$Na+x\dot{V}_U$	$K^+x\dot{V}_U$	Injek.	RR
min	ml	ml/min	osmol/L	ml/min	ml/min		u Val / min			
0	70	2.27	0.85	6.43	-4.16	2.83	394.9	62.4		130/85
60	70	1.83	0.50	3.05	-1.22	1.67	173.9	21.8		
120	70	2.37	0.36	2.84	-0.47	1.02	154.1	22.5		
150	-	5.33	0.23	4.08	+1.25	0.77	221.2	42.6	NACl 2.5ml	105/80
180	70	5.40	0.23	4.14	+1.26	0.77	259.2	56.7	ADH 0.25 mE/kg	
210	-	2.33	0.50	3.87	-1.54	1.67	344.8	61.5		105/80
240	70	4.93	0.26	4.27	+0.66	0.87	320.5	79.4		
270	-	4.80	0.25	3.99	+0.81	0.83	271.5	66.2	ADH 0.5 mE/kg	
300	70	1.73	0.51	2.94	-1.21	1.70	245.7	43.4		
330	-	1.53	0.56	2.85	-1.32	1.87	250.9	47.1		110/75
360	70	3.73	0.47	5.84	-2.11	1.57	182.8	45.1		
390	-	5.30	0.29	5.12	+0.18	0.97	243.8	50.8		120/80

Tabelle 4 : Badeversuch mit ADH-Dauerinfusion
Mittelwerte aus allen Versuchen

0 - 120 min = Vorperiode
120 - 300 min = Badeperiode
300 - 420 min = Nachperiode
Von der 5.min an läuft eine ADH-Dauerinfusion 0,25 mE/kg.30 mi

ZEIT	TRINK-MENGE	AUSSCHEIDUNGSGRÖSSEN						
		$\dot{V}_U$	osm_U	C_{osm}	C_{H_2O}	U/P_{osm}	$Na^+x\dot{V}_U$	$K^+x\dot{V}_U$
min	ml	ml/min	osmo/l	ml/min	ml/min		uVal/min	
0	70	0.37	1.09	1.32	-0.95	3.61	66.9	36.7
60	70	0.41	1.16	1.56	-1.15	3.86	70.6	30.3
120	70	0.56	1.07	1.94	-1.38	3.57	97.7	41.5
150	-	0.51	1.09	1.86	-1.34	3.62	84.9	37.8
180	70	0.47	1.06	1.62	-1.16	3.52	74.1	38.1
210	-	0.52	1.02	1.78	-1.26	3.40	102.7	33.9
240	70	0.49	1.08	1.77	-1.28	3.59	99.5	30.4
270	-	0.42	1.08	1.52	-1.14	3.60	90.1	25.1
300	70	0.51	1.08	1.83	-1.32	3.61	109.2	26.9
330	-	0.56	0.99	1.69	-1.14	3.32	110.6	28.5
360	70	0.57	1.15	2.13	-1.56	3.82	124.4	28.4
390	-	0.53	1.14	2.01	-1.48	3.80	118.5	21.0
420	70	0.42	1.17	1.65	-1.22	3.89	87.3	16.8

L i t e r a t u r

1 Arndt J.O. and Gauer O.H.

The effects of intracarotid water infusions on the kidney funotion of alert dogs and the influence of small hemorrhages on them.
Arch.Ges. Physiol.

2 Arndt J.O., Reineck O.H. and Gauer O.H.

Ausscheidungsfunktion und Hämodynamik der Nieren bei Dehnung des linken Vorhofes am narkotisierten Hund.
Arch.Ges. Physiol. 277:1,1963

3 Aviado D.M.Jr. and Schmidt C.F.

Reflexes from stretch receptors in blood vessels, heart and lungs.
Physiol. Rev. 35:247,1955

4 Baisset A.et Montastruc P.

Polyurie par distension auriculaire chez le chien: Role de l'hormone antidiuretique.
J.Physiol.(Paris) 49:33,1957

5 Bazett H.C., Thurlow C. and Stewart W.

Studies on the effects of bath on man.
Am.J.Physiol. 70:330,1924

6 Beckman E., Coburn K., Chambers R., De Forest R., Augerson W. and Benson V.

Some physiological changes observed in human subjects during zero G simulation by immersion in water up to the neck.
Aerospace.Med. 32:1031,1962

7 Boylan J.W. and Antkowiak D.E.

Mechanism of diuresis during negative pressure breathing.
J.Appl.Physiol. 14:116,1959

8 Davis J.O.

The control of aldosterone secretion.
Physiologist 5:65,1962

9 Drury D.R., Henry J.P. and Goodman J.

The effects of continuous pressure breathing on kidney function.
J.Clin.Invest. 26:945,1947

10 Farrell G.

Regulation of aldosterone secretion.
Physiol.Rev. 38:709,1958

11 Gauer O.H., Henry J.P., Sieker H.O. and Wendt W.E.

The effect of negative pressure breathing on urine flow.
J.Clin.Invest. 33:287,1954

12 Gauer O.H. and Henry J.P.

Circulatory basis of fluid volume control.
Physiolog.Review Vol. 43.No 3,1963

13 Gauer O.H. and Henry J.P.

Certain hemodynamic factors concerned with control of blood volume.
Feder.Proc. Vol.10, S.62, 1951

14 O.H. Gauer und P. Tata

Zum Wirkungsmechanismus von Vasopressin.
Pflügers Archiv ges. Physiol. 278: 45, 1963

15 Graveline D.E., Duane E. and Jackson M.M.

Diuresis associated with prolonged water immersion.
J.Appl.Physiol. 17:519,1962

16 Grossman J.

Volume factors in body fluid regulation.
Arch.Internal. Med. 99:93,1957

17 Haberich F.J., O. Aziz und P.E. Nowacki

Über einen osmoreceptorisch tätigen Mechanismus in der Leber.
Ein Beitrag zum Thema : Osmoreception und Diurese.
im Druck

18 Henry J.P., Gauer O.H. and Reeves J.L.

Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow.
Circulation Res. 4:85,1956

19 Henry J.P. and Pearce J.W.

The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow.
J.Physiol.(London) 131:572,1956

20 Heymans C. and Neil E.

Reflexogenic Areas of the Cardiovascular System.
London: J.A.Churchill, 1958

21 Holt J.P.

The effect of positive and negative intrathoracic pressure on cardiac output and venous pressure in the dog.
Am.J.Physiol. 142:595,1944

22 Kaiser D., Eckert P., Gauer O.H. und Linkenbach H.J.

Kreislauf und Wasserhaushalt bei Immersion im Wasserbad.
Pflüg. Arch. 278 : 52 (1963)

23 Kaiser D., Eckert P. und O.H. Gauer

Über die Veränderungen der Nierenfunktion anhand von Clearanceuntersuchungen im Bad.
(Arbeit in Vorbereitung)

24 Kramer K.

Die afferente Innervation und die Reflexe von Herz und venösem System.
Verhandl. Ges. Kreislaufforsch. 25:142,1959

25 Ledsome J.R., Linden R.J. and O'Connor W.J.

The mechanisms by which distention of the left atrium produces diuresis anesthetized dogs.
J.Physiol.(London) 159:87,1961

26 Lydtin H. and Hamilton W.F.

Persönliche Mitteilung.

27 Milies E.

A new diuretic factor of hepatic origin.
Acta.Phys. Latinoamerikana Vol.10:Nr.3,178,1960

28 Murdaugh H.V., Sieker H.O. and Manfredi F.

Effect of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamics, electrolyte excretion and water clearance.
J.Clin.Invest. 38:834,1959

29 Müller A.F.

Regulation der Aldosteronsekretion.
Verhandl.Deut.Ges. Inn.Med. 28:599,1962

30 Nielsen B.

Correlation between Antidiuretic Hormone effect and the Renal excretion of Magnesium and Calcium in man.
Acta Endocrinologica Vol.45 No. 1/1964

31 Nonidez J.F.

Studies on the innervation of the heart.II.Afferent nerve ending in the large arteries and veins.
Am.J.Anat. 68:151,1941

32 Pabst K. and Gauer O.H.

Nierenhämodynamik und Ausscheidungsfunktion der Niere unter definierter Änderung des Blutvolumens.
Arch.Ges.Physiol. 274:213,1960

33 Paintal A.S.

A study of right and left atrial receptors.
J.Physiol.(London) 120:596,1953

34 Pearce J.W.

A current concept of the regulation of blood volume.
Brit.Heart J. 23:66,1961

35 Pearce M.L. and Newman E.V.

Some postural adjustments of salt and water excretion.
J.Clin.Invest. 33:1089,1954

36 Peters J.P. 1935 Zitat aus:

Circulatory basis of fluid volume control.
Physiolog.Review Vol. 43, No 3, 1963

37 Schröder R., Rott D.

Ueber die Bestimmung und das Verhalten von ADH im menschlichen Plasma.
Kli.Wochschr. 37:1175, 1959

38 Schwalm H. and Goeltner E.

Bluttransfusion und Diurese.
Bibliotheca.Haematol. 5:172,1956

39 Sieker H.O., Gauer O.H. and Henry J.P.

The effect of continuous negative pressure breathing on water and electrolyte excretion by the human kidney.
J.Clin.Invest. 33:572, 1954

40 Smith H.W.

Salt and Water volume receptors.
Am.J.Med. 23:623, 1957

41 Strauss M.B., R.K. Davis, J.D. Rosenbaum and E.C. Rossmeisl

"Water diuresis" produced during recumbency by the intravenous infusion of isotonic saline solution.
J.Clin.Invest. 30:862, 1951

42 P. Tata und O.H. Gauer

Demonstration einer Methode zur Bestimmung kleinster Vasopressinmengen.
Pflügers Archiv ges. Physiol. 278: 102, 1963

43 Thron H.L.

Die hydrostatische Bäderwirkung auf Herz-und Kreislauf.
Zeitschr.f.angew.Bäder-Klimatik 7:125,1960

44 Ullrich K.J., Kramer K. and Boylan J.W.

Present knowledge of the countercurrent system in the mammalian kidney.
Progr. Cardiovascular Diseases 3: 395, 1961

45 Verney, E.B.

Proc. roy. Soc. B 135/25 1947

46 White H.L., Rosen I.T., Fischer S.S. and Wood G.H.

The influence of posture and renal activity.
Am.J.Physiol. 78:185,1926

Herrn Prof. Dr. O.H. Gauer danke ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Hinweise und die Anleitung zur Gestaltung dieser Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 31. Juli 1936 wurde ich, Peter Eckert, als 2. Kind des Diplomkaufmanns Bruno Eckert und seiner Ehefrau Anneliese Eckert in Lodz geboren. Durch die Ereignisse des 2. Weltkrieges kamen wir 1945 nach Erfurt. Dort besuchte ich bis 1950 die Grundschule und 1950 bis 1952 die Lessing - Oberschule. 1952 ging ich von der Schule ab und erlernte das Maurerhandwerk. Nach Erlangung des Facharbeiterbriefes im Juli 1954, besuchte ich erneut die Lessing - Oberschule in Erfurt und legte dort 1956 meine Reifeprüfung ab. Zum Studium an einer Hochschule in der SBZ nicht zugelassen, wandte ich mich 1956 nach Westberlin und besuchte hier bis Juni 1957 den Sonderkurs zur Erlangung der Reifeprüfung an dem Goethe Gymnasium Wilmersdorf. Vom WS 1957/58 bis zum SS 1963 studierte ich an der Freien Universität Berlin Medizin und bestand am 31. Oktober 1963 mein Staatsexamen.

Seitdem habe ich 12 Monate als Medizinalassistent am Physiologischen Institut der Freien Universität gearbeitet und anschließend 3 Monate, von Oktober bis Dezember 1964 an der chirurg. Abteilung des Städt. Krankenhauses Wilmersdorf. Ab 1. Januar 1965 werde ich an der Gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Minden/Westfalen meine Ausbildung fortsetzen.